

First Hit

L18: Entry 1 of 3

File: JPAB

May 10, 1989

PUB-NO: JP401117896A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01117896 A
TITLE: TRITERPENE COMPOUNDS

PUBN-DATE: May 10, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
RI, RIEN NYAN	
SHE, HON	
KAMIGORI, KUNIO	
MIYOSHI, TOSHIO	
KAWASHIMA, AKIRA	
IKEDA, AKIKO	

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
ZHONGGUO YIXUEKEXUEYUAN YAOWO YANJIUSUO	
TAISHO PHARMACEUT CO LTD	

APPL-NO: JP62331873
APPL-DATE: December 26, 1987

US-CL-CURRENT: 552/540
INT-CL (IPC): C07J 9/00; A61K 31/575

ABSTRACT:

NEW MATERIAL: Compounds represented by the formula (wherein: R is H, OH or acetoxy group; and any one of the bond between the 8-position and the 9-position and the bond between the 9-position and the 11-position is a single bond and the other is a double bond).

EXAMPLE: 24Z-lanosta-3-oxo-8,24-dien-26-oic acid.

USE: Useful pharmaceuticals having cholesterol-biosynthesis inhibitory activity.

PREPARATION: The preparation of such an objective compound represented by the formula comprises: employing heteromorphic Nanwuweiz or Changgeng- Nanwuweiz (both distributed in some provinces of mainland China) as a raw material; subjecting the raw material to solvent extraction with an organic liquid extractant to obtain a liquid extract; partitioning an essence obtained from the liquid extract into fractions; and purifying the appropriate fraction(s) thus obtained to isolate the objective compound, wherein as the liquid extractant, methanol, ethanol, or the like is used.

COPYRIGHT: (C) 1989, JPO

First Hit

End of Result Set

L18: Entry 3 of 3

File: DWPI

May 10, 1989

DERWENT-ACC-NO: 1989-181295

DERWENT-WEEK: 198925

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: New tri:terpene cpd. - extracted from schisandraceae, kadsura heteroclita and kadsura longipedunculta finet et. gagn.

PATENT-ASSIGNEE:

ASSIGNEE	CODE
TAISHO PHARM CO LTD	TAIS
TUNGO ISHUE KUSHUEYUIN	TUNGN

PRIORITY-DATA: 1987JP-0185335 (July 24, 1987), 1987JP-0331873 (December 26, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> <u>JP 01117896 A</u>	May 10, 1989		006	

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 01117896A	December 26, 1987	1987JP-0331873	

INT-CL (IPC): A61K 31/57; C07J 9/00

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 01117896A

BASIC-ABSTRACT:

Triterpene cpds. (I) are new. (R = H, OH or acetoxy; one of the bonds at positions 8-9 and 9-11 is a double bond and the other is a single bond).

(I) can be obtd. by extracting Schisandraceae, Kadsura heteroclita or Kadsura longipedunculata Finet et Gagn with an organic solvent. The organic solvent can be chosen from methanol, ethanol, acetone and ethyl acetate. The extract is purified by combinations of column chromatography on silica gel, preparative thin layer chromatography on silica gel, HPLC, etc. with a developing solvent (e.g. ether, petroleum ether, n-hexane, ethyl acetate, benzene, toluene, acetone, formic acid, methanol, ethanol).

USE/ADVANTAGE - (I) show inhibitory action against cholesterol biosynthesis.

TITLE-TERMS: NEW TRI TERPENE COMPOUND EXTRACT ET

DERWENT-CLASS: B01

CPI-CODES: B01-D02; B12-H03;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M5 *01*

Fragmentation Code

M710 M903 M904 P814 S008 S009 S023 S034 S037 S131
S132 S133 S134 S142 S143 S204 S214 S220 S304 S310
S313 S512 S603 S712 S730 S735 S736 U323 U330 U560

U563

Markush Compounds

198925-19601-N

Registry Numbers

1704X 1724X 1711X 1714X

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1989-079971

⑱ 公開特許公報 (A) 平1-117896

⑲ Int.Cl.⁴C 07 J 9/00
A 61 K 31/575

識別記号

ADN

府内整理番号

6971-4C
7375-4C

⑳ 公開 平成1年(1989)5月10日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

㉑ 発明の名称 トリテルベン化合物

㉒ 特願 昭62-331873

㉓ 出願 昭62(1987)12月26日

優先権主張 ㉔ 昭62(1987)7月24日 ㉕ 日本 (JP) ㉖ 特願 昭62-185335

㉗ 発明者 リリエンニヤン 中華人民共和国、ペイジンシー シュアンウ チュイー
シエンノンタンジュー ノーハオ チュングオ イーシュ
エ クウーシュユエュアンオウ イエンデウスウオ 内
中華人民共和国 ペイジンシー シュアンウ チュイー
シエンノンタンジュー ノーハオ㉘ 出願人 チュングオ イーシュ
エ クウーシュユエュイ
ン ヤオウ イエン
デウスウオ

㉙ 出願人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号

㉚ 代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

明細書

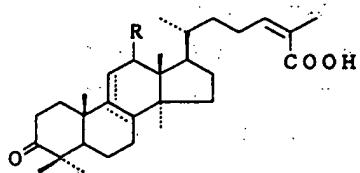
薬品として有用な新規トリテルベン化合物に関する。

1. 発明の名称

トリテルベン化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、Rは水素原子、水酸基またはアセトキシ基であり、8-9位間および9-11位間はそのどちらか一方が二重結合であり、他方が単結合である。)で表わされるトリテルベン化合物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、新規なトリテルベン化合物、さらに詳細にはコレステロール生合成阻害作用を有し医

従来の技術

従来、生体内で生成される幾つかの酸化ステロールにコレステロール生合成の阻害作用が認められている。この事実をもとに、酸化コレステロールまたは酸化タノステロール型の種々のトリテルベン化合物が合成され、それらについてコレステロール生合成阻害作用が検討されている。このうち、 5α -コレスト-8(14)-エン-3 β -オール-15-オン [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 第81巻, 第6861頁(1984年)] や7-オキソ-24,25-ジヒドロタノステロール [J. Pharmacobi-Dyn., 第8巻, 第518頁(1985年)] は、猿やラットに対する経口投与において血清コレステロールを低下させることが明らかにされている。一方、植物の成分として単離されたトリテルベンおよびその誘導体に血清コレステロールを低下させるものが、たとえば、特開昭58-106000号公報に記載されている。

今日、高コレステロール血症およびこれに起因する動脈硬化症は増加の傾向にあり、それゆえ、コレステロール生合成阻害活性を有する新規なトリテルペン化合物を見出し、これを利用したより効果的なコレステロール低下薬を開発することが望まれている。

発明が解決しようとする問題点

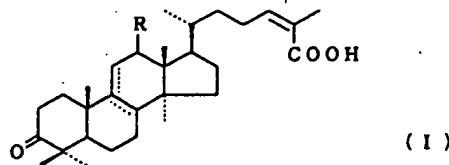
本発明の目的は、コレステロール生合成阻害活性を有する新規なトリテルペン化合物を提供することにある。

問題点を解決するための手段

異型南五味子 (*Schisandraceae, Kadsura heteroclita*) は、主に中国の廣東、雲南、廣西、貴州に分布し、中國民間ではリウマチや胃腸炎に用いられている。また、長梗南五味子 (*Kadsura longipedunculata Finet et Gagn*) は、主に中国西南部、中部、東南部に分布し、異型南五味子と同様、リウマチや胃腸炎に用いられている。本発明者は、これらの異型南五味子および長梗南五味子中に新規トリテルペン類が含まれることおよび

該トリテルペン類にコレステロール生合成阻害活性があることを見出し、本発明を完成した。

本発明により提供される新規トリテルペン類は、下記式(I)



(式中、Rは水素原子、水酸基またはアセトキシ基であり、8-9位間および9-11位間はそのどちらか一方が二重結合であり、他方が単結合である。)で表わされるトリテルペン化合物である。

本発明の式(I)で表わされるトリテルペン化合物は、異型南五味子および長梗南五味子を原料として、この有機溶媒抽出液から得られるエキスを分画し、精製することにより単離される。該有機溶媒抽出液を調製するには、たとえば、メタノール、エタノール、アセトン、酢酸エチルなど

が用いられるが、これらに限らず他の適当な有機溶媒を選択することができる。式(I)で示される化合物を含むエキスについては、たとえば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、低中圧液体クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー法を適宜組み合わせることにより分画し、精製される。ここで用いられる溶出溶媒は、たとえば、エーテル、石油エーテル、ローハキサン、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトン、蟻酸、メタノール、エタノールなどの単独または混合溶媒である。

発明の効果

本発明により、異型南五味子および長梗南五味子から新規なトリテルペン化合物が単離され、それらはコレステロール生合成阻害作用を有し医薬品として有用であることが見出された。

実施例

次に、実施例および試験例により本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

異型南五味子の茎2.8kgを粉碎し、エタノール中で還流(12ℓで1回、6ℓで2回、それぞれ2時間、計3回)したのち、抽出液を合わせ濃縮して褐色の残渣368gを得た。このうち360gをエタノール1000mlに溶解し、不溶物を除いた。これにシリカゲル600gを加え、エタノールを留去したのち、ソックスレー法による石油エーテル抽出を8時間行った。次に、残渣につき同様にソックスレー法によるエーテル抽出を8時間行ったのち、エーテルを留去し、エーテル溶出画分57gを得た。このうち21gをエーテル200mlに溶解し、1規定炭酸ナトリウム400mlを加え、水層に転溶させた。水層に塩酸を加えてpH3としたのち、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、酢酸エチル抽出画分9gを得た。この9gをシリカゲル150gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル250mlで展開した。次に石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒により極性を上げながら順次展

閉し、混合比84:16、82:18および80:20(それぞれ250ml)の溶出画分を合わせ、溶媒を留去して濃縮物2.5gを得た。このうち0.72gについて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル:醋酸-90:10:0.1, 3重展開)を行い、10%りんモリブデン酸発色により青色を呈する区分をアセトンで溶出後、溶媒を留去し、(24Z)-ラノスター-3-オキソ-8,24-ジエン-26-オイックアシッド60mgを得た。

m.p. 95~97°C

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} + 69.95^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃) δ

0.72(3H,s), 0.89(3H,s), 0.93(3H,d,6Hz),
1.07(3H,s), 1.09(3H,s), 1.12(3H,s),
1.90(3H,s), 6.09(1H,t,7Hz)

実施例2

実施例1におけるシリカゲルカラムクロマトグラフィーを、引き続き石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒(70:30および60:40, それぞれ250

ml)で順次展開し、これらの混合溶媒溶出画分を合わせ、溶媒を留去して濃縮物2.13gを得た。これをシリカゲル50gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル100mlで展開した。次に石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒により極性を上げながら順次展開し、混合比78:22(100ml)の溶出画分の溶媒を留去して濃縮物0.44gを得た(これをAとする)。さらに、混合比76:24および74:26(それぞれ100ml)の溶出画分を合わせ、溶媒を留去して濃縮物0.7gを得た(これをBとする)。Aについて分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル:醋酸-80:20:0.1, 3重展開)を行い、10%りんモリブデン酸発色により緑色を呈する区分をアセトンで溶出後、溶媒を留去し、(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12S-アセトキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッドの無定形粉末45mgを得た。

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} + 119.4^\circ$ (c = 0.08, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃) δ

0.74(3H,s), 0.80(3H,d,7Hz), 0.88(3H,s),
1.08(6H,s), 1.22(3H,s), 1.92(3H,s),
2.04(3H,s), 2.28(1H,dd,14Hz,6Hz),
~2.5(2H,m), 2.70(1H,m),
4.97(1H,dd,6Hz,2Hz),
5.59(1H,dd,6Hz,2Hz),
6.08(1H,dt,7Hz,2Hz)

また、Bをメタノールより結晶化し、(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12R-アセトキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッド100mgを得た。

m.p. 185~188°C

比旋光度: $[\alpha]_D^{20} - 33.9^\circ$ (c = 0.08, CHCl₃)

¹H-NMR(CDCl₃) δ

0.76(3H,s), 0.88(3H,s), 0.90(3H,d,7Hz),
1.05(3H,s), 1.06(3H,s), 1.23(3H,s),
1.85(1H,m), 1.90(3H,s), 2.04(3H,s),
2.08(1H,m), 2.40(1H,dd,11Hz,2Hz),

~2.5(2H,m), 2.67(1H,ddd,15Hz,13Hz,6Hz),
5.00(1H,d,2Hz), 5.31(1H,d,2Hz),
6.05(1H,t,7Hz)

実施例3

実施例1で得た褐色の残渣6gに酢酸エチル30mlを加え充分攪拌し、放置後、その上清を集めた。この操作を3回繰り返し、集めた酢酸エチル抽出液を濾過後濃縮し、油状物質1.8gを得た。これを少量の酢酸エチルに溶解後、シリカゲル200gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムと酢酸エチルの混合溶媒(95:5)により溶出を行い、バニリン-硫酸発色を呈する溶出区分を集め濃縮し、高速液体クロマトグラフィーの試料とした。第1回目の高速液体クロマトグラフィーを次の条件下で行った。

カラムサイズ 20φ × 250mm

担体 Develosil ODS

[5 μm 野村化学(株)]

溶媒組成 85%アセトニトリル

	0.05%りん酸
流速	10ml/min
温度	50°C
検出波長	215nm
装置	センシュー科学 425型

バニリン-硫酸発色を呈する保持時間19~28分の溶出区分を集め、さらに第2回目の高速液体クロマトグラフィーを次の条件下で行った。

カラムサイズ	10φ × 250mm
担体	Develosil ODS [5 μm 野村化学(株)]
溶媒組成	85%アセトニトリル 0.05%りん酸
流速	4.95ml/min
温度	50°C
検出波長	215nm
装置	日本分光 TRI ROTAR V

この高速液体クロマトグラフィーにより保持時間15~22分の間に5つのバニリン-硫酸発色を呈

(100ml)の溶出画分の溶媒を留去して濃縮物1.2gを得た。

次に、以下の条件下で低圧液体クロマトグラフィーを行った。

カラムサイズ	25φ × 310mm(Lobar column)
担体	Lichoprep® RP-8 (40-63μm)
溶媒	95%メタノール
流速	2.7ml/min
検出波長	208nm
装置	UVILOG.ALPO-100型

保持時間55~65分の溶出区分を集め、溶媒を留去し300mgの溶出物を得た。この溶出物について分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル:醋酸=70:30:0.1)を行い、10%りんモリブデン酸発色により緑色を呈する2つの区分をそれぞれアセトンで溶出後、溶媒を留去し、(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12R-ハイドロキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッド[(II)とする]54mgおよび(24Z)-ラノス

するピークが認められた。このうち保持時間19分の第4のピークを分取し、さらにこれに含まれる不純物を除くためセファデックス LH-20 カラムクロマトグラフィー(カラムサイズ; 10mm × 250mm, 展開溶媒; アセトニトリル)を行った。クロマトグラフィー後、溶媒を留去し、実施例1で得た化合物と同一の(24Z)-ラノスター-3-オキソ-8,24-ジエン-26-オイックアシッド23mgを得た。

実施例4

実施例1および実施例2で用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーを、引き続き石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒(混合比50:50, 40:60および30:70, それぞれ250ml)により極性を上げながら順次展開し、その溶出画分を合わせ、溶媒を留去して濃縮物2.0gを得た。これをシリカゲル40gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル100mlで展開した。次に石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒により極性を上げながら順次展開し、混合比55:45

タ-3-オキソ-12S-ハイドロキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッド[(III)とする]54mgを得た。

(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12R-ハイドロキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッド

m.p. 193~195°C (メタノールより結晶化)

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} + 25.96^\circ$ ($c = 0.05, \text{CHCl}_3$)

¹H-NMR(CDCl_3) δ

0.70(3H,s), 0.80(3H,s), 1.08(6H,s),
1.10(3H,d,7Hz), 1.26(3H,s), 1.90(3H,s),
4.10(1H,d,2Hz), 5.18(1H,d,2Hz),
6.08(1H,t,7Hz)

(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12S-ハイドロキシ-9(11),24-ジエン-26-オイックアシッド

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} + 29.7^\circ$ ($c = 0.15, \text{CHCl}_3$)

¹H-NMR(CDCl_3) δ

0.66(3H,s), 0.90(3H,s), 1.04(3H,d,7Hz),
1.08(6H,s), 1.21(3H,s), 1.92(3H,s),
3.96(1H,dd,6Hz,2Hz),
5.60(1H,dd,6Hz,2Hz), 6.10(1H,t,7Hz)

実施例5

中国広西省で採取された長梗南五味子の茎4.5kgを粉砕し、エタノール中で還流(14Lで1回、7Lで2回、それぞれ2時間、計3回)したのち、抽出液を合わせ濃縮して褐色油状の残渣725gを得た。このうち130gをエーテル300mLに溶解したのち1規定炭酸ナトリウム水溶液を加え、その100mLで4回抽出を行った。水層を合わせ、塩酸を加えてpH3としたのち、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、酢酸エチル抽出画分54gを得た。この54gをシリカゲル460gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル500mLで展開した。次に石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒により極性を上げながら順次展開し、混合比50:50および40:60(それぞれ500mL)の溶出画分

を合わせ、溶媒を留去して濃縮物4.9gを得た(これをCとする)。さらに、混合比30:70および20:80(それぞれ500mL)の溶出画分を合わせ、溶媒を留去して濃縮物2.3gを得た(これをDとする)。濃縮物C 4.9gをシリカゲル25gを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、石油エーテル100mLで展開した。次に石油エーテルと酢酸エチルの混合溶媒により極性を上げながら順次展開し、混合比50:50、40:60および30:70(それぞれ100mL)の溶出画分のを合わせ、溶媒を留去して1.07gの溶出物を得た。次に、この溶出物について以下の条件下で低圧液体クロマトグラフィーを行った。

カラムサイズ	25φ×30mm(Lobar column)
担体	Lichoprep® RP-8 (40-63μm)
溶媒	95%メタノール
流速	2.2mL/min
検出波長	208nm
装置	UVILOG ALPO-100型

保持時間80~90分の溶出区分を集め、溶媒を留去し、10%りんモリブデン酸発色により青色を呈する(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12S-アセトキシ-8(9),24-ジエン-26-オイックアシッド109mgを得た。

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} + 84.72^\circ$ ($c = 0.11$, CHCl_3)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ

0.68(3H,s), 0.80(3H,d,7Hz), 1.037(3H,s),
1.064(3H,s), 1.097(6H,s), 1.91(3H,s),
2.05(3H,s), 2.40~2.60(4H,m),
2.80(1H,dd,8.5Hz,16Hz), 4.91(1H,d,8Hz),
6.07(1H,t,7Hz)

また、D 2.3gについては分取シリカゲル薄層クロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル:醋酸=80:20:0.1)を行い、10%りんモリブデン酸発色により青色を呈する区分をアセトンで溶出後、溶媒を留去し、(24Z)-ラノスター-3-オキソ-12S-ハイドロキシ-8(9),24-ジエン-26-オイックアシッド100mgを得た。

比旋光度: $[\alpha]_D^{25} + 58.62^\circ$ ($c = 0.06$, CHCl_3)

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ

0.60(3H,s), 1.008(3H,d,7Hz),
1.049(3H,s), 1.054(3H,s), 1.071(3H,s),
1.083(3H,s), 1.90(3H,s),
3.99(1H,d,8Hz), 6.07(1H,t,7Hz)

試験例[コレステロール生合成阻害活性]

200g前後のウイスター系ラット肝をホモジネートし、10,000×g上清を調製した。この上清0.5mL、本発明化合物のメタノール溶液20μL(最終濃度5μg/mLおよび25μg/mL)、生理食塩水80μL、補酵素液(30mMアデノシントリホスフェート, 30mM D-グルコース-6-ホスフェート, 10mM β-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドりん酸, 30mMニコチンアミドおよび5mM塩化マグネシウムを含む0.1Mりん酸緩衝液, pH7.5)100μLおよび ^{14}C -メバロン酸溶液100μL(0.25μCi)を加え、37°Cで3時間反応させた。この間1時間毎に補酵素液100μLを加えた。10%水酸化

カリウム／メタノール溶液 1 ml を加え反応を停止させ、70°Cの温浴中で1時間振盪したのち2 ml の石油エーテルで2回抽出した。石油エーテル抽出液を合わせ、石油エーテルを留去し、残渣を石油エーテル100 ml に溶解してシリカゲルプレートにスポットし、ジクロロメタンで展開した。ラジオクロマトスキャナー(アロカ株式会社製 JTC-601)により生成したコレステロールの放射能を測定した。対照は、本発明化合物のメタノール溶液20 μl の代わりにメタノール20 μl を加え、同様に処理し、放射能を測定した。

コレステロール生合成阻害率は下式より算出した。

$$\text{コレステロール生合成阻害率} = \left(1 - \frac{\text{検体添加時の}^{14}\text{C}-\text{コレステロールの放射能}}{\text{対照の}^{14}\text{C}-\text{コレステロールの放射能}} \right) \times 100$$

測定の結果は次表の如くであった。

検体	コレステロール生合成阻害率(%)	
	5 μg/ml*	25 μg/ml*
a	34	82
b	13	29
c	5	57
d	-	20
e	19	56
f	-	29
g	12	63

(註)

a : 実施例1で得た化合物

b : 実施例2でAから得た化合物

c : 実施例2でBから得た化合物

d : 実施例4で得た化合物(Ⅰ)

e : 実施例4で得た化合物(Ⅲ)

f : 実施例5でCから得た化合物

g : 実施例5でDから得た化合物

* : 検体の最終濃度

特許出願人 チュングォ イーシュエ クウーシュ

第1頁の続き

②発明者	シエ	ホン	中華人民共和国、ペイジンシー シュアンウ チュイー シエンノンタンジュー ノーハオ チュングォ イーシュ エ クウーシュエユアン ウー イエンデウスウオ 内
②発明者	神郡	邦男	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
②発明者	三好	敏夫	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
②発明者	川島	朗	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
②発明者	池田	明子	東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内